

Mundschleimhaut als Spiegel systemischer Erkrankungen

Die Mundhöhle als Zentrum des orofazialen Systems, als Übergangsorgan von Haut zu Schleimhaut, als Teil des Verdauungstraktes, Teil des Respirationstraktes und als immunologisches Organ bildet einen komplexen biologischen Funktionskreis. Es ist deshalb nicht erstaunlich, dass viele Systemkrankheiten sich auch an der Mundschleimhaut abspielen. Damit fungiert die Mundhöhle als ein Fenster zum übrigen Organismus. Manchmal können klinische Erscheinungen und Symptome der Mundschleimhaut erste Zeichen einer systemischen Erkrankung darstellen. Aufgrund der komplizierten, verflochtenen embryonalen Organogenese manifestieren sich auch genetische Erkrankungen häufig an der Mundhöhle.

Hämatologische Erkrankungen

Anämie

Unabhängig von der Ätiologie der Anämie, sind die Manifestationen an der Mundschleimhaut stets ähnlich. Die Abblassung der Mundschleimhaut wird klinisch bei einem Hämoglobinwert <8 g/dl sichtbar. Typisch für alle Formen der Anämie ist eine Atrophie der Mundschleimhaut, die insbesondere die filiformen und fungiformen Papillen der Zunge betrifft, was sich klinisch in einer geröteten und glatten Zungenoberfläche und für den Patienten als Glossodynie äußert. Diese Veränderungen sind aber nicht auf die Zunge beschränkt. Es kann an der ganzen Mundschleimhaut zu oberflächlichen Ulzerati-

onen und brennenden Missempfindungen kommen. Der anämische Patient ist anfällig für die Entwicklung oraler Candidiasis und angulärer Cheilitis. Das Plummer-Vinson-Syndrom ist ein Symptomenkomplex mit trophischen Störungen bei länger bestehender Eisenmangelanämie und besteht aus Dysphagie aufgrund von Ulzerationen und Strikturen im Pharynx und Ösophagus mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms, Glossitis, angulärer Cheilitis, Koilonychie, Splenomegalie und den allgemeinen Anämiesymptomen wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit und Schwäche.

Leukämie

Es ist nicht ungewöhnlich, dass sich Leukämien, v. a. die akuten Formen, initial an der Mundschleimhaut manifestieren. Charakteristisch ist eine generalisierte Gingivahyperplasie (■ Abb. 1). Die Gingiva ist schwammig ödematös und entzündlich angeschwollen, fragil und blutet spontan oder nach minimalen Traumen. Die Infiltration der Gingiva mit leukämischen Zellen kann zu Nekrosen und Ulzerationen der Mundschleimhaut führen. Die Gingiva ist in diesen Situationen anfällig für sekundäre bakterielle Infektionen, die sich in einer akuten ulzerativen Gingivitis äußern können. Außerdem können sich Leukämien in der Mundhöhle mit Abblassung der Schleimhaut, Petechien und Ekchymosen manifestieren. Schließlich führt die Chemotherapie der Leukämie häufig zu Mukositis und die Stammzelltransplantation zur Graft-versus-host-Erkrankung, die in der Mundhöhle klinisch

und histologisch kaum vom oralen Lichen planus zu unterscheiden ist. Krankheits- und therapiebedingt kommt es nicht selten zu Herpes-simplex-Reaktivierungen mit herpetischer Stomatitis. Die Patienten sind auch prädisponiert für enorale Herpes zoster und orale Candidiasis.

Lymphome

Das Hodgkin-Lymphom manifestiert sich meistens primär in den Hals- und Mediastinallymphknoten. Das Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) hingegen tritt in bis zu 40% initial an extranodaler Lokalisation auf; 2–3% dieser extranodalen NHL lokalisieren sich primär in der Mundhöhle. Am häufigsten sind die knöchernen Anteile von Maxilla, Gaumen und Mandibula betroffen. Im Bereich des oralen Weichteilgewebes finden sich NHL insbesondere am Gaumen, im Vestibulum und an der Gingiva, seltener an der Wangenschleimhaut, am Mundboden und an den Lippen. In der Regel handelt es sich um B-Zell-Lymphome [24], in mehr als 50% um diffus großzellige B-Zell-Lymphome. In absteigender Frequenz finden sich auch follikuläre Lymphome, extranodale Marginalzonen-B-Zell-Lymphome, Plasmazelltumore und andere seltenere Varianten. Betroffen sind in der Regel über 50-Jährige. Die typische klinische Präsentation ist eine schmerzlose Weichteilschwellung, die im Verlauf ulzeriert und dann auch schmerzhaft werden kann. Bei Lokalisation im Knochen sind die klinischen Symptome Zahnlockerung, pathologische Frakturen, bei Befall der Mandibula Hypästhesie und Parästhesie der Lippen. Ra-

Hier steht eine Anzeige.





Abb. 1 ◀ Gingivahyperplasie bei akuter Leukämie

diologisch finden sich ossäre Aufhellung und Destruktion [12].

Gastrointestinale Erkrankungen

Die Mundhöhle ist die Eintrittspforte des Gastrointestinaltraktes. Hier beginnt die Verdauung. Daher überrascht es nicht, dass sich viele gastrointestinale Erkrankungen auch in der Mundhöhle manifestieren. Einige dieser oralen Manifestationen sind primäre Läsionen, die denen im Gastrointestinaltrakt ähnlich sind, andere entstehen sekundär aufgrund von Malabsorption und Mangelerscheinungen [2].

Morbus Crohn

M. Crohn kann den gesamten Gastrointestinaltrakt von der Mundhöhle bis zum Anus betreffen. Orale M.-Crohn-Läsionen, die histologisch denen aus dem Darm entsprechen mit nicht verkäsenden Granulomen in der Submukosa, wurden erstmals 1969 beschrieben. Im Jahr 1973 wurde der erste Fall eines isolierten M.-Crohn-Befalls der Mundhöhle publiziert. Die intraoralen M.-Crohn-Läsionen können zeitgleich, Jahre vorher oder auch erst nach der intestinalen Manifestation auftreten und verlaufen nicht unbedingt synchron zur entzündlichen Aktivität im Darm. Klinisch präsentieren sich die Patienten mit diffuser Lippenanschwellung, angulärer Cheilitis, Erythem und Schuppung der Perioralregion, Pflastersteinrelief der bukkalen und gingivalen Mukosa, Ulzerationen im Vestibulum, Fibromen der Wangenschleimhaut besonders in der Retromolarregion, medianen Fissuren der Unterlippe, Gin-

givitis, submandibulärer und zervikaler Lymphadenopathie. Die Ulzerationen können sich einerseits als klassische rezidivierende aphthöse Stomatitis (RAS) äußern, andererseits als schmerzhaft, tiefe lineäre und persistente Ulzera (non-RAS) in hyperplastischen Schleimhautfalten im Bereich der bukkalen und labialen Sulci. Die hyperplastische rigide pflastersteinartige Wangenschleimhaut prädestiniert für Verletzungen, was zu traumatischen Ulzerationen im Bereich der Okklusionslinie führen kann. Die Gingivitis ist recht spezifisch, hyperplastisch und ödematös, und erstreckt sich typischerweise von der Marginalzone bis auf die nicht keratinisierte Mukosa der Sulci. Bei oraler Beteiligung des M. Crohn bestehen häufiger auch extraintestinale Veränderungen wie Arthritis, Sakroileitis, Uveitis, Trommelschlegelfinger und Erythema nodosum. Histologisch finden sich perivaskuläre lymphozytäre Infiltrate mit Beteiligung multinukleärer Langerhans-Riesenzellen und Epitheloidzellen sowie Lymphfollikeln. Gelegentlich finden sich nicht verkäsende Granulome. Der Begriff der orofazialen Granulomatose beinhaltet neben dem oralen M. Crohn auch die orofaziale Sarkoidose und das Melkersson-Rosenthal-Syndrom bzw. die Cheilitis granulomatosa Miescher.

Differenzialdiagnostisch ist die Tuberkulose abzugrenzen. Die orofaziale Granulomatose (OFG) manifestiert sich mit einer schmerzlosen, derben, prallelastischen Schwellung der Lippen, manchmal auch des Gesichts in unterschiedlicher Ausprägung. Zudem bestehen häufig eine mediane vertikale Lippenfissur und eine anguläre Cheilitis.

Die Autoren einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2005 mit 49 Kindern mit M. Crohn fanden bei 20 (41,7%) der betroffenen Kinder orale Manifestationen des M. Crohn: Mukogingivitis (12 Patienten), Schleimhautfibrome (4 Patienten), enorale Ulzera (4 Patienten), Pflastersteinrelief (3 Patienten), Lippenschwellung (3 Patienten) und Pyostomatitis vegetans (1 Patient). In allen 8 durchgeführten Biopsien der Mundschleimhaut fanden sich nicht verkäsende Granulome. Bei zwei Kindern mit histologisch nachgewiesenen Granulomen in den oralen Läsionen fanden sich keine weiteren Granulome in Biopsaten aus anderen Stellen des Gastrointestinaltraktes. Orale Läsionen waren mit perianalem Befall assoziiert [9].

Colitis ulcerosa

Auch die Colitis ulcerosa geht gehäuft mit aphthösen Ulzerationen der Mundschleimhaut einher. Eine spezifischere Manifestation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist die Pyostomatitis vegetans, assoziiert mit M. Crohn, häufiger aber mit Colitis ulcerosa. Es finden sich multiple fragile kleine, weißliche bis gelbliche Pusteln auf einer erythematösen, verdickten Mundschleimhaut. Die Pusteln rupturieren rasch unter Hinterlassung von Erosionen und Ulzera. Betroffen sind vorwiegend die labiale attachierte Gingiva, harter und weicher Gaumen, bukkale und labiale Mukosa und die Tonsillenregion. Die Patienten können gelegentlich Fieber und vergrößerte schmerzhaft submandibuläre Lymphknoten entwickeln. Eine periphere Eosinophilie wird in 90% beschrieben. Das männliche Geschlecht ist mit einem Verhältnis von 2:1 bis 3:1 häufiger betroffen.

Die intestinalen Symptome gehen der Pyostomatitis vegetans häufig um Jahre voraus.

Histologisch finden sich intra- und/oder subepitheliale eosinophile und neutrophile Mikroabszesse. Epidermale Veränderungen sind pseudoepitheliomatöse Hyperplasie mit intraepitheliale Clefting, Akanthose und Hyperkeratose, im Verlauf oberflächliche Ulzerationen und Nekrosen. In der Lamina propria lokali-

siert sich ein akutes und chronisches Entzündungsinfiltrat aus eosinophilen und neutrophilen Granulozyten, Lymphozyten und Plasmazellen [3]. Die Histologie ist nicht hochspezifisch. Differenzialdiagnostisch ist bei neutrophilen und eosinophilen intraepithelialen Abszessen an Candidiasis, Lingua geografica und Pemphigus vegetans zu denken.

Zöliakie

Die glutensensitive oder gluteninduzierte Enteropathie ist klar assoziiert mit Zahnschmelzdefekten bei Kindern [16, 18]. Es wird daher empfohlen, bei Patienten mit systematischen Zahnschmelzdefekten aktiv nach einer Zöliakie, unabhängig vom Vorliegen gastrointestinaler Symptome, zu suchen. Es besteht auch eine gewisse, wenn auch weniger eindeutige Evidenz für das gehäufte Auftreten von rezidivierender aphthöser Stomatitis und atropher Glossitis bei Patienten mit Zöliakie [18].

Peutz-Jeghers-Syndrom

Das Peutz-Jeghers-Syndrom ist ein seltenes autosomal-dominant vererbtes Lentiginosesyndrom, assoziiert mit gastrointestinaler Polyposis. Augenfälliges Merkmal sind melanotische Pigmentflecken am Lippenrot und perioral, periokulär, nasal und perinasal, mitunter auch an Händen und Füßen, perigenital und perianal sowie häufig intraoral, besonders bukkal. Die 1–5 mm großen Lentigines finden sich bei 95% der betroffenen Patienten und sind daher diagnostisch wegweisend, zumal sich die oralen und perioralen Pigmentierungen häufig bereits in den ersten Lebensjahren manifestieren und damit hinweisenden Charakter auf das Polyposissyndrom haben. Die Lentigines sind in den folgenden Jahren bis zur Adoleszenz progredient. Anschließend kommt es zu einer gewissen Regredienz.

Die 1–5 mm großen Lentigines sind diagnostisch wegweisend

Die Differenzialdiagnose der peri- und intraoralen Pigmentflecken umfasst das Laugier-Hunziker-Syndrom, solare Lentigines, fleckige Pigmentierungen an der Mundschleimhaut bei HIV-Infektion, un-

ter Zytostatika und bei M. Addison sowie die intraoralen Pigmentflecken beim McCune-Albright-Syndrom.

Oft finden sich mehrere Hundert gastrointestinale Polypen, die in der Regel zwischen dem 10. und 30. Lebensjahr klinisch manifest werden. Obwohl es sich um typische Hamartome handelt, besteht ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung gastrointestinaler, aber auch extraintestinaler Malignome. Neben gehäuftem Karzinomen von Ösophagus, Magen, Dünndarm und Kolon besteht auch ein erhöhtes Risiko für Malignome der Mamma, des Pankreas, der Lunge, der Ovarien, der Zervix, des Uterus und der Hoden.

Dem Peutz-Jeghers-Syndrom liegt eine Mutation des *STK11/LKB1*- (*Serine-Threonin-Kinase-11*-)Gens auf Chromosom 19p13.3 zugrunde. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um ein Tumorsuppressorgen, durch dessen Ausfall sich das Auftreten der multiplen Malignome erklären lässt. Die genetische Penetranz ist vollständig, die Expressivität jedoch variabel. Auch sporadische Fälle sind beschrieben.

Endokrinologische Erkrankungen

Diabetes mellitus

Etwa ein Drittel aller Diabetiker klagt über Xerostomie. Auch objektiv konnte szintigraphisch eine verminderte Funktion der Speicheldrüsen nachgewiesen werden. Bei schlecht eingestelltem Diabetes mellitus wird über Geschmacksstörungen, Glossodynie und „burning mouth syndrome“ berichtet. Deutlich gehäuft finden sich auch Gingivitis, schwere Periodontitis und alveolärer Knochenverlust. Im Gegenzug konnte beobachtet werden, dass periodontale Infektionen ihrerseits die glykämische Kontrolle erschweren [21]. Gelegentlich kann eine diabetische Sialadenose mit diffuser schmerzloser bilateraler Schwellung der Parotis auftreten. Eine große epidemiologische Studie von Guggenheimer et al. [6, 7] verglich die Befunde an der Mundschleimhaut von 405 erwachsenen Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus mit denen von 268 Kontrollpatienten. Die Diabetiker hatten signifikant gehäuft Lingua fissurata (scrotalis), Reizfibrome, trauma-

Zusammenfassung · Abstract

Hautarzt 2009 · 60:866–877
DOI 10.1007/s00105-009-1802-5
© Springer Medizin Verlag 2009

S.K. Fistarol · P.H. Itin

Mundschleimhaut als Spiegel systemischer Erkrankungen

Zusammenfassung

Viele Systemerkrankungen können sich an der Mundschleimhaut als zielführender „Nebenbefund“ zeigen und mitunter auf eine noch latente Grunderkrankung hinweisen. Geordnet nach Organsystemen sollen hier häufige spezifische und unspezifische und seltene, aber besonders prägnante orale Veränderungen innerer Erkrankungen aufgezeigt werden. Die häufigsten Mundschleimhautbefunde im Rahmen der HIV-Infektion und die kennzeichnenden mukokutanen Markerläsionen verschiedener Genodermatosen werden erläutert.

Schlüsselwörter

Stomatologie · Mundschleimhaut · Systemische Erkrankungen · Genetische Erkrankungen · Markerläsionen

Oral manifestations of systemic diseases

Abstract

Many systemic diseases may present with oral manifestations and the oral mucosa may act as a mirror of internal involvement. We discuss the most common, specific and unspecific, as the most peculiar oral mucosal manifestations of systemic disease in the different organ systems. The most prevalent conditions of the oral mucosa in the course of HIV infection and marker lesions of multisystemic genodermatoses are elucidated.

Keywords

Oral medicine · Oral mucosa · Systemic diseases · Genetic diseases · Markers



Abb. 2 ▲ Sjögren-Syndrom mit Xerostomie und Karies



Abb. 3 ▲ Diskoider Lupus erythematoses

tische Ulzera, mediane rhomboide Glos-sitis, Prothesenstomatitis, generalisierte Atrophie der Zungenpapillen und anguläre Cheilitis, wobei die letzten 4 mit Candidainfektionen assoziiert waren; 15,1% der Diabetiker wiesen eine klinisch manifeste Candidiasis auf im Vergleich zu 3,0% in der Kontrollgruppe [7]. Dabei waren 3 Faktoren mit dem Nachweis von Candidapseudohyphen signifikant assoziiert: Rauchen, das Tragen von Zahnprothesen und erhöhte Werte für glykosyliertes Hämoglobin.

Morbus Addison

An der Haut manifestiert sich die Nebenniereninsuffizienz früh, manchmal als erstes Zeichen mit einer diffusen Hyperpigmentierung insbesondere an druck- und lichtexponierten Stellen, in Hautfalten, Handlinien, Mamillen und Narben. Entsprechende Pigmentierungen finden sich auch an Mundschleimhaut, Lippen und anogenital. An Lippen, Gingiva, Gaumen, bukkaler Mukosa und Zunge finden sich diffuse oder fleckige hellbraune bis schwarze Makulae. Im Rahmen des Glukokortikoidmangels fehlt der negative Rückkoppelungsmechanismus auf die Hypophysen-Hypothalamus-Achse, so dass ACTH und dessen Vorläufer Proopiomelanocortin vermehrt produziert werden. Proopiomelanocortin ist gleichzeitig Vorläufer von β -Lipotropin sowie γ -Melanotropin (γ -MSH), β -MSH und α -MSH, deren melanozytenstimulierende Wirkung für die mukokutane Braunfärbung verantwortlich ist.

Die orale und periorale Pigmentierung beim M. Addison muss vom Peutz-Jeghers-Syndrom und vom Laugier-Hunziker-Syndrom abgegrenzt werden.

Rheumatologische Erkrankungen

Sjögren-Syndrom

Das Sjögren-Syndrom (SS) beruht auf einem Autoimmunprozess. Eine lymphozytär vermittelte Destruktion der Tränen- und Speicheldrüsen führt zu Xerophthalmie mit resultierender Keratoconjunctivitis sicca und Xerostomie (■ **Abb. 2**). Andere Autoimmunerkrankungen, insbesondere rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses oder Sklerodermie, aber auch primär biliäre Zirrhose, Polymyositis und Mischkollagenosen (MCTD) können assoziiert sein. Die Krankheit wird dann als sekundäres SS bezeichnet. Diese Unterscheidung hat eine besondere Bedeutung, da das Risiko, ein lymphoretikuläres Malignom zu entwickeln, beim primären SS 44-fach erhöht ist.

■ **Das Sjögren-Syndrom ist häufig und betrifft bis zu 3–4% der über 50-jährigen Frauen.**

Es besteht eine ausgeprägte Präferenz für das weibliche Geschlecht: 90% der Betroffenen sind Frauen. Die Xerostomie verursacht Schwierigkeiten beim Schlucken, Essen und Sprechen sowie Störungen der Geschmacksempfindung. Die Patienten leiden unter verstärkter Karies, Erkrankungen des Periodontiums und gehäuftem Auftreten oraler Candidiasis. Die Zunge ist häufig atroph, gerötet und gefeldert. In bis zu 50% besteht eine zumeist rezidivierende und symmetrische Schwellung der Glandula parotis oder der submandibulären Speicheldrüsen. Auch die Genitalschleimhaut kann durch Trockenheit mit Brennen, Dyspareunie und rezidivierenden Candidainfektionen symptomatisch werden. Begleitend manifestieren sich Arthralgien, Myalgien und Müdigkeit. Die verlässlichste diagnostische Maßnahme ist die labiale Speicheldrüsenbiopsie. Initial finden sich periduktale und periglanduläre lymphozytäre Infiltrate, im Verlauf epitheliale Hyperplasie und schließlich Atrophie der Azini, Fibrose und Hyalinisierung der Drüsen. Speichelflussrate, szintigraphische Darstellung der Drüsen, Kontrastsialographie und sialochemische Untersuchungen sowie der Schirmer-Test zur Evaluation des Tränenflusses tragen zur Diagnosestellung bei. Im Labor finden sich nicht selten Anämie, Leukopenie, Eosinophilie, erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und erhöhte Immunglobulinlevel im Serum. Verschiedene Autoantikörper können gefunden werden, Rheumafaktor, ANA, anti-SS-A und anti-SS-B. Diagnostische Kriterien für das primäre und sekundäre Sjögren-Syndrom wurden 2002 von der American-European Consensus Group festgelegt [26]. Therapeutisch sind eine stricte orale Hygiene, häufige zahnärztliche Kontrollen und die ophthalmologische Betreuung der Betroffenen von größter Bedeutung.

Systemische Sklerodermie

Die radiär gefältelte Perioralregion und die verschmälerten Lippen bei der systemischen Sklerodermie werden auch als Tabaksbeutelmund bezeichnet. Die periorale Haut wird rigide, und die Mundöffnung ist eingeschränkt, was zu erschwerter oraler Hygiene und eingeschränkter zahnärztlicher Versorgung

Hier steht eine Anzeige.





Abb. 4 ◀ Systemischer Lupus erythematoses

führt. Dies ist umso gravierender, da die Fibrosierung der Speicheldrüsen häufig zu Xerostomie mit erhöhter Anfälligkeit für Karies der Zahnhäule und allen weiteren Konsequenzen führt. In einer Studie von Vincent et al. [25] war die Xerostomie signifikant mit dem limitierten Typ der Sklerodermie und mit dem Nachweis von anti-Zentromer-Antikörpern assoziiert. Die reduzierte Mundöffnung war mit einer ösophagealen Beteiligung assoziiert. Die ösophageale Dysmotilität führt zu gastroösophagealem Reflux, der seinerseits erosive Schmelzdefekte an den Zähnen verursacht. Typisch ist außerdem eine Parodontalspalterweiterung. Das Frenulum linguae kann durch Fibrosierung verkürzt, verdickt und starr werden, was bei starker Ausprägung bis zur Dysarthrie führt. Auch die Zunge kann verhärtet sein, die Zungenpapillen atroph, die Zungenoberfläche glatt und blass.

Lupus erythematoses

Orale Läsionen treten bei 3–20% der Patienten mit diskoidem Lupus erythematoses (DLE) und 9–45% der Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) auf. Die oralen LE-Läsionen stellen das Korrelat zu den spezifischen Lupusmanifestationen an der Haut dar und sollten entsprechend klassifiziert werden [17].

Chronische Läsionen. Die häufigste orale Manifestation ist die diskoide Läsion, ein scharf abgesetztes, unregelmäßig begrenztes Erythem mit Teleangiektasien, Atrophie oder Ulzeration, von dem radiär gerichtete keratotische Streifen ausgehen (▣ Abb. 3). Lange bestehende, ver-

narbte Läsionen weisen ein honigwabentartiges Muster auf. Entsprechend dem kutanen verrukösen LE treten an der Mundschleimhaut auch stark keratinisierte weiße Plaques auf. An der Wangenschleimhaut können lineäre Ulzera mit keratotischen Striae auftreten. Die meisten Patienten haben gleichzeitig kutane Lupusläsionen. Aber ein isolierter oraler Lupusbefall ist durchaus möglich. Die oralen Lupusveränderungen sind fast immer asymmetrisch ausgeprägt, ein wichtiges Kriterium zur Abgrenzung gegenüber dem oralen Lichen planus, der in der Regel symmetrisch verteilt ist. Häufig findet sich eine Lippenbeteiligung mit ebenfalls diskoiden Läsionen oder einer diffusen Cheilitis, die beide fast regelmäßig das Lippenrot überschreiten – im Gegensatz zum Lichen planus der Lippen, der sich meistens streng an die Lippenrotgrenzen hält. Auch beim oralen Lupus besteht wie beim kutanen Gegenstück ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms in länger bestehenden vernarbten Läsionen.

Subakute Läsionen. Der subakute kutane Lupus (SCLE) ist häufig UV-induziert oder -aggraviert. Orale Manifestationen sind selten. Es finden sich scharf begrenzte, evtl. leicht atrophe Erytheme der Mundschleimhaut. Bei stärker generalisiertem SCLE kann eine Beteiligung der Lippen mit diffusen erythematösen schuppigen Plaques bestehen, die über das Lippenrot auf die angrenzende Haut reichen.

Akute Läsionen. Hingegen finden sich beim systemischen LE oft orale Lupusläsionen: umschriebene oder diffuse Ery-

theme, häufig am harten Gaumen, purpuriforme Makulae, Erosionen und Ulzerationen (▣ Abb. 4). Die oralen Ulzera sind spezifische Lupusläsionen. Sie gelten als Majorkriterium für die Diagnose des SLE. Histologisch zeigen sie eine Interface-Mukositis. Außerdem leiden nicht wenige Lupuspatienten unter einem sekundären Sjögren-Syndrom mit Xerostomie.

Wichtige Differenzialdiagnosen des diskoiden oralen LE sind Lichen planus, lichenoid Reaktionen auf Dentalfüllungen, mechanische Keratosen, Raucherkeratosen und das verruköse Karzinom. Ulzerierte Läsionen müssen abgegrenzt werden von Aphthen, erosivem Lichen planus, traumatischen Ulzera, tiefen Mykosen, Langerhans-Zell-Histiozytose und Plattenepithelkarzinom. Der Lupus an den Lippen kann klinisch verwechselt werden mit kontaktallergischer Cheilitis, aktinischer Cheilitis, Lichen planus, Psoriasis, Erythema multiforme, Pemphigus vulgaris und Plattenepithelkarzinom.

Pneumologische Erkrankungen

Wegener-Granulomatose

Die Wegener-Granulomatose (WG) ist durch eine Triade von systemischer nekrotisierender Vaskulitis kleiner bis mittelgroßer Gefäße, nekrotisierender granulomatöser Entzündung der oberen (Nase, Nasennebenhöhlen, Mittelohr und Oropharynx) und/oder der unteren Luftwege und in 80% einer nekrotisierenden Glomerulonephritis gekennzeichnet. Grundsätzlich kann jedes Gewebe betroffen sein. Im Jahr 1990 schlug das American College of Rheumatology 4 diagnostische Kriterien vor, wovon mindestens 2 für die Diagnose einer WG erfüllt sein müssen. Das erste der 4 Kriterien beinhaltet orale Ulzera oder eitriges oder blutiges Nasensekret.

— **Eine frühe Diagnose ist entscheidend, um eine irreversible glomeruläre Schädigung und letztlich einen letalen Verlauf zu verhindern.**

Die Kenntnis der oralen Manifestationen kann einen wesentlichen Beitrag für die Früherkennung der WG leisten. An der

Haut manifestiert sich die WG bei 13% der Patienten zu Krankheitsbeginn und bei 46% im Verlauf der Erkrankung mit palpabler Purpura, Knoten und Ulzera. Orale Läsionen gehören in 3–7% zu den Erstmanifestationen der WG [19] und manifestieren sich im Verlauf in bis zu 62% der Patienten [22]. Häufig werden sowohl klinisch als auch histologisch unspezifische orale Schleimhautulzera insbesondere an der Wangenschleimhaut, an der Zunge und am Gaumen gesehen. Die typische initiale Manifestation ist eine distinkte Gingivitis mit exophytischer, dicht mit Petechien besetzter, geröteter und granulärer Hyperplasie, die fokal im Bereich der Interdentalpapillen ihren Ausgang nimmt und sich im Verlauf segmental und schließlich panoral bis über die mukogingivale Grenze hinaus ausdehnt. Diese hochcharakteristische, nahezu pathognomonische Gingivitis wird wegen ihres klinischen Aspektes als „strawberry gingivitis“ bezeichnet. Sie wird häufig von alveolärem Knochenverlust und Zahnlockerung begleitet. Die Gingivitis ist in der Regel schmerzhaft und führt häufig zu Blutungen. Histologisch bestehen eine unspezifische chronische Entzündung mit Histiozyten und Eosinophilen, eine fokal akute Entzündung mit neutrophilen Leukozyten, die Mikroabszesse ausbilden können, Eosinophilen und Riesenzellen. Zudem findet sich eine pseudoepitheliomatöse Hyperplasie mit fokalen Nekrosen.

Sarkoidose

Die Sarkoidose ist eine Multisystemerkrankung, die selten auch die Mundhöhle betrifft. Bis heute sind rund 70 Fälle oraler Sarkoidose in der Literatur beschrieben. An der Mundschleimhaut manifestiert sich die Sarkoidose mit lokalisierten Schwellungen und submukösen Knoten, die ulzerieren können. Am häufigsten ist die Wangenschleimhaut betroffen, gefolgt von Gingiva, Lippen, Mundboden, Zunge und Gaumen [23]. Die Parotis, aber auch die kleineren Speicheldrüsen können von der granulomatösen Entzündung betroffen sein. Lytische Knochenläsionen in Maxilla und Mandibula führen zur Zahnlockerung. Histologisch finden sich in den beschriebenen Läsionen nicht verkäsende Granulome mit multinukleären Riesenzel-

Abb. 5 ▶ Gingivale Metastasen eines Bronchialkarzinoms



len, die von einem lymphozytären Infiltrat umgeben sind. Andere granulomatöse Erkrankungen wie Wegener-Granulomatose, M. Crohn, Syphilis oder Tuberkulose müssen ausgeschlossen werden.

Tuberkulose

Meist entsteht die orale Tuberkulose sekundär durch infektiöses Sputum auf dem Boden einer Lungentuberkulose. Es finden sich 1–5 cm große, meist schmerzhaft, irreguläre, unterminierte Ulzera. Der Ulkusgrund ist vegetierend und von einem grau-gelblichen Exsudat bedeckt. Das umgebende Gewebe ist induriert und entzündet. Tuberkulöse Ulzera finden sich an Zungenrücken und Gaumen, seltener an Wangenschleimhaut und Lippen. Die knöcherne Beteiligung von Maxilla und Mandibula führt zu tuberkulöser Osteomyelitis. Gelegentlich können periapikale tuberkulöse Granulome gesehen werden. Die oralen Läsionen werden in der Regel von einer regionalen Lymphadenopathie begleitet.

Renale Erkrankungen

Chronische Niereninsuffizienz

Die urämische Stomatitis wird heute nur noch selten als Komplikation einer Urämie bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz gesehen. Die Mundschleimhaut ist gerötet und von einem dicken pseudomembranösen Exsudat bedeckt. Festhaftende weiße Plaques finden sich dorsal, ventral und lateral an der Zunge, im Bereich des Mundbodens, an der Wangenschleimhaut, an Gingiva und Lippen. Einige Patienten weisen ausgedehnte Ul-

zerationen auf. Die Veränderungen sind schmerzhaft, brennend, können die Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme behindern und zu einer Dysgeusie führen [1, 13]. Als ursächlich für die urämische Stomatitis wird eine Zunahme ammoniakalischer Verbindungen angesehen. Ammoniak wird durch bakterielle Ureasen aus Harnstoff im Speichel hydrolysiert. Ammoniak führt dann zu Irritation und chemischer Verbrennung der Mundschleimhaut [1, 13]. Die urämische Stomatitis ist bei Behandlung der zugrunde liegenden Niereninsuffizienz reversibel. Antiseptische Mundspülungen und eine strikte orale Hygiene beschleunigen den Heilungsprozess.

Die häufig vorliegende Anämie führt zur Abblassung der Schleimhaut, Thrombozytenfunktionsstörungen führen zu hämorrhagischer Diathese mit Purpura und Blutungen.

Onkologische Erkrankungen

Metastasen

Metastasen in der Mundhöhle sind relativ selten und werden meistens im Rahmen eines bereits ausgedehnt metastasierten Malignoms gesehen. In 25% sind die oralen Metastasen aber erstes Anzeichen einer Metastasierung und in 23% sogar der erste Hinweis für ein bis dahin okkultes Malignom [10]. Der ossäre Kiefer ist doppelt so häufig von Metastasen betroffen wie das orale Weichteilgewebe. Von den oralen Weichteilen ist die Gingiva mit 54% am häufigsten Ort der Metastasierung (■ **Abb. 5**). In einer kürzlich publizierten Analyse von Hirshberg et al. [10] gingen Metastasen in der Mund-

Tab. 1 Orale Manifestationen bei HIV-Infektion

Virale Infektionen
– Herpes simplex
– Herpes zoster
– Orale Haarleukoplakie
– Zytomegalievirusinfektion
– Humane Papillomavirusinfektion
Bakterielle Infektionen
– Tuberkulose und atypische Mykobakterien
– Bazilläre Angiomatose
Pilzinfektionen
– Oropharyngeale Candidiasis, anguläre Cheilitis
– Histoplasmose
Parodontale Erkrankungen
– Lineares Gingivaerythem
– Nekrotisierende ulzerative Gingivitis/Parodontitis (NUG/NUP)
Neoplasien
– Lymphom
– Kaposi-Sarkom (HHV 8)
Andere
– Zystische Speicheldrüsenerkrankungen
– Xerostomie
– Melanotische Pigmentierung
– Unspezifische aphthöse Ulzerationen

schleimhaut bei Männern am häufigsten von der Lunge (31%) und von den Nieren (14%) aus, bei den Frauen von der Mama (24%) und von den Genitalorganen (15%). Frühe Manifestationsformen gingivaler Metastasen können mitunter schwer von hyperplastischen oder reaktiven Läsionen wie Granuloma pyogenicum, peripherem Riesenzellgranulom oder Epulis abgegrenzt werden. Daher ist im Zweifelsfall immer eine Biopsie indiziert.

Langerhans-Zell-Histiozytose

Bei allen Formen der Langerhans-Zell-Histiozytose (LZH), dem M. Letterer-Siwe (akute disseminierte LZH), dem Morbus Hand-Schüller-Christian (chronisch diffuse LZH) und dem eosinophilen Granulom (chronisch fokale LZH) können Läsionen an der Mundschleimhaut das erste frühe klinische Zeichen sein und einer systemischen Ausprägung vorausgehen. Gelegentlich ist nur die Mundhöhle betroffen. Die LZH kann sich im Bereich der Mundhöhle ossär, an der Schleimhaut und

am Periodontium manifestieren [15]. Die Mundschleimhautläsionen sind in der Regel schmerzhaft, geschwollen, hyperplastisch und ulzeriert. Beschrieben sind auch submuköse Knoten und leukoplakische Veränderungen. LZH-Läsionen des oralen Weichteilgewebes finden sich insbesondere an der Gingiva (80%) und am harten Gaumen (15%). Zumeist unterliegt der Mundschleimhautaffektion eine ossäre Läsion. Isolierte Mundschleimhautläsionen ohne knöcherne Beteiligung sind selten. Den periodontalen Veränderungen liegen immer Läsionen des alveolären Knochens zugrunde. Mit Zunahme des alveolären Knochenverlustes präsentieren sich diese Patienten mit einer entzündlich geschwollenen, ulzerierten, schmerzhaften Gingiva, die leicht blutet. Es entwickeln sich gingivale Recessi und periodontale Taschen. Aufgrund des alveolären Knochenverlustes kommt es zur Zahnlockerung, Odontalgie und schließlich zum vorzeitigen Zahnverlust. Radiologisch stellt sich die alveoläre Knochenläsion in der Regel als osteolytisches Areal um die Zahnwurzel dar, was den Begriff „teeth floating in the air“ geprägt hat. Für die Diagnose sind die Biopsie der betroffenen Mundschleimhaut und deren immunhistochemische Aufarbeitung mit dem Nachweis CD1a- und S100-positiver Tumorzellen zwingend.

HIV-Infektion

Orale Läsionen sind im Rahmen der HIV-Infektion häufig und stellen wichtige Markerläsionen dar (■ Tab. 1). Das akute retrovirale Syndrom manifestiert sich in 93% mit einem mononukleoseartigen Krankheitsbild, typischerweise 2–4 Wochen nach der HIV-Infektion. Die Patienten präsentieren sich mit Fieber, asymptomatischem makulopapulösem Exanthem, diffuser schmerzloser Lymphadenopathie, Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust, Nachtschweiß, Arthralgien, Myalgien, Nausea, Diarrhö, Hepatitis und Kopfschmerzen. In etwa 70% besteht eine Pharyngitis mit Schluckschmerzen. Aphthenähnliche Schleimhautulzera finden sich im Oropharynx (in 28%), im Ösophagus (in 17%) und genital (in 6%; [14]).

Im Zuge der progredienten Minde- rung der CD4-Zellen treten opportunistische Infektionen und Malignome häufig

primär im intraoralen Bereich auf [20]. Das HIV-assoziierte lineare Gingivaerythem manifestiert sich mit einer streifigen Rötung von 1–3 mm Breite an der marginalen Gingiva. Die akute nekrotisierende Gingivitis/Parodontitis führt v. a. im anterioren Bereich zum Verlust der interdentalen Papillen und schließlich zu ausgedehnten pseudomembranös belegten Ulzerationen der Gingiva und des Parodontiums und ist begleitet von einem charakteristischen Fötor. HIV-assoziierte opportunistische Infektionen der Mundschleimhaut sind oropharyngeale Candidainfektionen, orale Haarleukoplakie, Herpes simplex, Herpes zoster sowie Infektionen mit humanen Papillomaviren und Mykobakterien. AIDS-definierende Malignome, die sich auch an der Mundschleimhaut manifestieren können, sind maligne Lymphome (Burkitt-Lymphom) und Kaposi-Sarkom. Seit der Einführung der Therapie mit Proteaseinhibitoren hat sich die Prävalenz der HIV-assoziierten Mundschleimhauterkrankungen verändert. Eine deutlich rückläufige Prävalenz zeigen die orale Haarleukoplakie und die nekrotisierende Gingivitis/Periodontitis, rückläufig sind auch orale Candidiasis und Kaposi-Sarkom. Hingegen zeigt sich unter HAART eine signifikante Zunahme der Prävalenz HIV-assoziiierter Speicheldrüsenerkrankungen sowie ebenfalls eine Zunahme der durch humane Papillomaviren verursachten Mundschleimhautläsionen. Keinen Effekt scheint HAART auf die Prävalenz der aphthösen Ulzera zu haben [5].

Genodermatosen

Die in den nachkommenden Abschnitten beschriebenen Genodermatosen sind allesamt Multiorganerkrankungen. Die Veränderungen an Haut und Schleimhäuten sind Markerläsionen, die wesentlich zur Diagnosestellung beitragen. Da Haut und Mundschleimhaut dem Auge ohne Weiteres zugänglich sind, führen die im Folgenden beschriebenen Veränderungen oftmals zu ersten Verdachtsmomenten für das Vorliegen der entsprechenden Krankheiten [8].

Hier steht eine Anzeige.





Abb. 6 ▲ Neurome an Lippen und Zunge bei MEN IIB

Neurofibromatose Typ I

Neben Café-au-lait-Flecken, axillärem und inguinalem „freckling“, ossären Veränderungen, Irishamartomen und ZNS-Tumoren ist die Neurofibromatose Typ I (NF I) v. a. durch das Auftreten multiplexer mukokutaner Neurofibrome gekennzeichnet. Intraorale Neurofibrome werden bei 25% der Patienten mit NF I gesehen. Enoral präsentieren sich diese Neurofibrome als zumeist multiple, selten solitäre asymptomatische, kleine oberflächliche Papeln bis hin zu tiefen submukösen Knoten. Am häufigsten lokalisieren sich die oralen Neurofibrome an der Zunge, seltener im Vestibulum oder am Gaumen. Eine maligne Entartung zu einem Neurosarkom ist möglich. Ein weiteres orales Zeichen der NF I sind vergrößerte fungiforme Zungenpapillen.

Tuberöse Sklerose

Die tuberöse Sklerose (TS) ist eine autosomal-dominant vererbte Phakomatose, die im ZNS mit kortikalen Tubera, subependymalen Knoten und Riesenzellastrozytomen, die sich häufig mit epileptischen Anfällen und mentaler Retardierung äußern, Veränderungen an der Haut, renalen Angiomyolipomen und Nierenzysten sowie kardialen Rhabdomyomen einhergeht. Zwei Drittel sind Neumutationen. Als Ausdruck der TS finden sich an der Haut eschenblattartige hypomelanotische Makulae, faziale Angiofibrome,

unguale Fibrome und Bindegewebsnävi. Gingivale Fibrome stellen ein Minor Kriterium in der Diagnose der TS dar. Die oralen Fibrome treten bevorzugt aggregiert im oberen Frontzahnbereich, seltener an der Wangenschleimhaut, am Zungenrücken und am harten Gaumen auf. Häufig bestehen zahlreiche kleinste grubchenförmige Zahnschmelzdefekte.

Multiples endokrines Neoplasiesyndrom Typ IIB

Multiple endokrine Neoplasie (MEN) ist der Überbegriff für verschiedene spezifische Genodermatosen, die zu einer Neoplasie endokriner Drüsen prädisponieren und mit Überfunktionssyndromen einhergehen. MEN 1 ist vorwiegend durch Hyperparathyreoidismus und Neoplasien der Inselzellen des Pankreas gekennzeichnet. Bei den MEN-2-Syndromen überwiegen medulläre Schilddrüsenkarzinome und Phäochromozytome.

➤ Schleimhautneurome an der Zunge sind nahezu pathognomonisch für MEN IIB

MEN IIB ist im Rahmen der Besprechung der Mundschleimhaut interessant, weil MEN IIB mit oralen Neuromen einhergeht. Die Schleimhautneurome manifestieren sich früh im Leben als kleine, teils gestielte Knötchen enoral an der Zunge, am Gaumen, an der bukkalen Mukosa, an den Lippen, im Pharynx, grundsätzlich im gesamten Magen-Darm-Trakt sowie an den Augenlidern. Schleimhautneurome sind frühdiagnostisch und an der Zunge nahezu pathognomonisch für MEN IIB (■ **Abb. 6**). Neurome säumen als weißliche bis rosarote, schmerzlose Knötchen die Zungenränder. Neurome im Lippenrot führen zu einer wulstig weichen Verdickung der Lippe mit irregulärer nodulärer und gekerbter Oberfläche. Bei manchen Patienten bestehen zusätzlich ein hoher Gaumen und eine Prognathie. Das medulläre Schilddrüsenkarzinom tritt bei dieser Form früher auf und wächst aggressiver als beim MEN IIA. MEN IIB wird autosomal-dominant vererbt, wird gelegentlich schon im 1. Lebensjahr mit Metastasen manifest und endet meist im 2. oder 3. Lebensjahrzehnt tödlich. Im Ver-

dachtsfall und bei Familienangehörigen von Patienten mit MEN IIB ist eine genetische Testung zum frühestmöglichen Zeitpunkt indiziert. Wegen des hochaggressiven Verlaufs wird bei Kindern, bei denen eine Mutation im RET-Onkogen nachgewiesen wird, unmittelbar nach Diagnosestellung die Thyreoidektomie durchgeführt.

Cowden-Syndrom

Das Cowden-Syndrom wird autosomal-dominant vererbt und tritt klinisch durch Hamartome aller 3 Keimblätter in Erscheinung. Hamartome können in jedem Organ auftreten. An der Haut finden sich multiple Trichilemmome im Gesicht, warzenartige akrale Keratosen, palmoplantare Keratosen und Lipome. Enorale Läsionen finden sich in 80% und können zu einer frühen Diagnosestellung beitragen. Charakteristisch sind multiple konfluierende Papillome an Gingiva, Wangenschleimhaut und Zunge, die zu einem pflastersteinartigen Relief der Schleimhaut führen. Auch die nasale Mukosa, Oropharynx, Larynx und die Anogenitalregion können betroffen sein. Das Cowden-Syndrom beruht auf einer Mutation im Tumorsuppressorgen PTEN. Die Patienten haben ein stark erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Mammakarzinom, Endometriumkarzinom und medullärem Schilddrüsenkarzinom [4].

Carney-Syndrom

Der Carney-Komplex ist auch unter den Akronymen LAMB-Syndrom (Lentigines, atriale Myxome, mukokutane Myxome und blaue Nävi) oder NAME-Syndrom (Nävi, atriale Myxome, myxoide Neurofibrome und Epheliden) bekannt. Die umschriebenen Hyperpigmentierungen imponieren als Lentigines simplices, Epheliden, blaue Nävi sowie als melanotische Flecken an den Lippen und an den Konjunktiven. Myxome können sich im Herz, in Brust, Nervengewebe und Schilddrüse sowie auch an der Haut und enoral manifestieren. Es besteht ein Defekt für ein Tumorsuppressorgen, das für die regulatorische Untereinheit 1- α der cAMP-abhängigen Proteinkinase A (PRKAR 1 α) kodiert.

Dyskeratosis congenita

Neben der ausgedehnten Poikilodermie im Gesicht, an Hals und Stamm und den Onychodystrophien sind bei der Dyskeratosis congenita (DC) Mundschleimhautveränderungen ein wichtiges Charakteristikum. In den ersten Lebensjahren lassen sich an der oralen Mukosa umschriebene Vesikel und Blasen mit protrahiert abheilenden Erosionen und Ulzerationen beobachten. Schon im Kindesalter entwickeln sich enoral leukoplakieähnliche Veränderungen. Die Zungenschleimhaut wird teilweise glatt atroph unter Verlust der Papillen. Die Leukoplakien können auch an Genital- und Analschleimhaut auftreten, verlaufen progressiv und können sich früh maligne entwickeln. Bei 18% besteht eine ausgeprägte Karies mit Zahnverlust. Die Patienten haben durch das gehäufte Auftreten von aplastischer Anämie und Panmyelopathie ein erhöhtes Letalitätsrisiko. Die DC betrifft vorwiegend das männliche Geschlecht und wird überwiegend X-chromosomal übertragen.

Morbus Osler-Weber-Rendu (Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica)

M. Osler-Weber-Rendu (Teleangiectasia hereditaria haemorrhagica) ist durch Angiektasien charakterisiert, die an der oralen und nasalen Schleimhaut, an der Haut, im Gastrointestinaltrakt, in den Lungen und zerebral auftreten und zu Blutungen führen können. Erstsymptom ist oft ungewöhnlich häufiges Nasenbluten im Jugendalter. Enoral finden sich hellrote bis lividviolette, papulöse bis noduläre, manchmal sternförmige vaskuläre Läsionen an Wangenschleimhaut, Zunge, Gaumen und Gingiva sowie an den Lippen. In Leber, Lunge und Gehirn können sich arteriovenöse Malformationen ausbilden.

Fazit für die Praxis

Systemische Erkrankungen präsentieren sich oft mit Veränderungen an der Mundschleimhaut und können den systemischen Manifestationen vorausgehen. Die routinemäßige Untersuchung der Mundhöhle und Kenntnisse ihrer pa-

thologischen Veränderungen sind nicht selten diagnostisch wegweisend und dem Arzt und Patienten dienlich, da notwendige Abklärungen und Therapien früh eingeleitet und damit weitere, möglicherweise schwere Folgen der betreffenden Systemerkrankungen verhindert werden können.

Korrespondenzadresse

Dr. S.K. Fistarol



Dermatologie, Universitätsspital Basel
Petersgraben 4, 4031 Basel
Schweiz
fistarols@uhbs.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Antoniadis DZ, Markopoulos AK, Andreadis D et al (2006) Ulcerative uremic stomatitis associated with untreated chronic renal failure: report of a case and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101:608–613
2. Daley TD, Armstrong JE (2007) Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol* 21:241–244
3. Femiano F, Lanza A, Buonaiuto C et al (2009) Pyostomatitis vegetans: a review of the literature. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 14:E114–E117
4. Fistarol SK, Anlikier MD, Itin PH (2002) Cowden disease or multiple hamartoma syndrome – cutaneous clue to internal malignancy. *Eur J Dermatol* 12:411–421
5. Greenspan D, Canchola AJ, MacPhail LA et al (2001) Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet* 357:1411–1412
6. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K et al (2000) Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. I. Prevalence and characteristics of non-candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89:563–569
7. Guggenheimer J, Moore PA, Rossie K et al (2000) Insulin-dependent diabetes mellitus and oral soft tissue pathologies. II. Prevalence and characteristics of Candida and candidal lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 89:570–576
8. Hand JL, Rogers RS III (2003) Oral manifestations of genodermatoses. *Dermatol Clin* 21:183–194
9. Harty S, Fleming P, Rowland M et al (2005) A prospective study of the oral manifestations of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:886–891
10. Hirshberg A, Shnaiderman-Shapiro A, Kaplan I, Berger R (2008) Metastatic tumours to the oral cavity – pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol* 44:743–752
11. Itin PH, Lautenschlager S, Flückiger R, Ruffli T (1993) Oral manifestations in HIV-infected patients: diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol* 29:749–760
12. Kemp S, Gallagher G, Kabani S et al (2008) Oral non-Hodgkin's lymphoma: review of the literature and World Health Organization classification with reference to 40 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105:194–201
13. Leão J, Gueiros LAM, Segundo AVL et al (2005) Uremic stomatitis in chronic renal failure. *Clinics* 60:259–262
14. MacNeal RJ, Dinulos JG (2006) Acute retroviral syndrome. *Dermatol Clin* 24:431–438
15. Madrigal-Martínez-Pereda C, Guerrero-Rodríguez V, Guisado-Moya B, Meniz-García C (2009) Langerhans cell histiocytosis: literature review and descriptive analysis of oral manifestations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 14:E222–E228
16. Malahias T, Cheng J, Brar P et al (2009) The association between celiac disease, dental enamel defects, and aphthous ulcers in a United States Cohort. *J Clin Gastroenterol* (Epub ahead of print)
17. Nico MMS, Vilela MAC, Rivitti EA, Laurencio SV (2008) Oral lesions in lupus erythematoses: correlation with cutaneous lesions. *Eur J Dermatol* 18:376–381
18. Pastore L, Carroccio A, Compilato D et al (2008) Oral manifestations of celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 42:224–232
19. Patten SF, Tomecki KJ (1993) Wegener's granulomatosis: cutaneous and oral mucosal disease. *J Am Acad Dermatol* 28:710–718
20. Reznik DA (2005) Oral manifestations of HIV disease. *Top HIV Med* 13:143–148
21. Ship JA (2003) Diabetes and oral health: an overview. *J Am Dent Assoc* 134:45–105
22. Stewart C, Cohen D, Bhattacharyya I et al (2007) Oral manifestations of Wegener's granulomatosis: a report of three cases and a literature review. *J Am Dent Assoc* 138:338–348
23. Suresh L, Radfar L (2005) Oral sarcoidosis: a review of the literature. *Oral Dis* 11:138–145
24. van der Waal RIF, Huijgens PC, van der Valk P, van der Waal I (2005) Characteristics of 40 primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and the International Prognostic Index. *Int J Oral Maxillofac Surg* 34:391–395
25. Vincent C, Agard C, Barbat S et al (2009) Orofacial manifestations of systemic sclerosis: a study of 30 consecutive patients. *Rev Med Interne* 30:5–11
26. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R et al (2002) European Study Group on Classification Criteria for Sjögren's Syndrome. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61:554–558